

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15878

研究課題名（和文）改変KIR受容体を利用した小児悪性腫瘍に対する新たなCAR-T細胞療法の開発

研究課題名（英文）Development of a Novel CAR-T Cell Therapy for Pediatric Malignancies Using KIR Receptors With Genetic Modification

研究代表者

笠原 靖史（Yasushi, Kasahara）

新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：40866480

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究において新たなキメラ抗原受容体遺伝子(CAR)を開発した。複数のCARコンストラクトを作成し、ヒトT細胞へ導入した際のCAR発現量やターゲットの細胞障害性などのCAR-T細胞の性質を比較検討し、最適なCAR構造を決定した。これと並行して、多種類の腫瘍細胞株の細胞表面でのリガンド発現の有無を網羅的に解析し、リガンドの誘導条件につき検討した。その上でCAR-T細胞の腫瘍細胞株に対する障害性につき検討した。新規CAR-T細胞療法の実現のために、さらなる研究が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性の急性リンパ性白血病およびリンパ腫、多発性骨髄腫に対するキメラ抗原受容体（CAR）遺伝子導入T細胞（CAR-T）療法の有効性は広く知られ、本邦では臨床現場で広く用いられている。一方で急性骨髄性白血病や固形腫瘍への応用が期待されているが、いまだ実現していない。本研究では、NK細胞が有する腫瘍細胞を認識する能力をT細胞に付与するCAR遺伝子を開発した。本研究で作成したCARは、B細胞性の血液腫瘍以外を標的とするCAR-T療法の候補となり得る。

研究成果の概要（英文）：Novel chimeric antigen receptors (CAR) were developed in this study. Multiple CAR constructs were created, and the optimal CAR structure was determined by comparing CAR-T cell properties such as CAR expression levels and target cytotoxicity when introduced into human T cells. In parallel, we comprehensively analyzed the expression of ligands on the cell surface of various tumor cell lines and investigated the induction of ligands. We then examined the cytotoxicity of CAR-T cells against various tumor cell lines. Further research is needed to realize novel CAR-T cell therapies.

研究分野：免疫細胞療法

キーワード：キメラ抗原受容体 NK細胞 白血病 固形腫瘍 免疫療法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

#### 1．研究開始当初の背景

CD19 を標的としたキメラ抗原受容体(CAR)遺伝子導入 T 細胞(CAR-T 細胞)は、治癒困難な B 細胞性急性リンパ性白血病に著効し、2017 年の米食品医薬品局の承認に続き、本邦でも 2019 年に公的医療保険の適応と承認された。しかし、急性骨髄性白血病や固形腫瘍に対する有効な CAR-T 細胞療法は未だ確立されていない。CAR-T 細胞はターゲットの細胞表面に発現した抗原を認識し攻撃するため、大きな課題の一つに標的とすべき適切な抗原の同定がある。腫瘍細胞の表面には十分に発現しているが、健常組織では発現が欠如している抗原を対象とし、この抗原を特異的に認識する CAR を用いることで CAR-T 細胞の有効性と安全性が担保されるが、この条件を満たす理想的な抗原は同定されていない。一方で、リンパ球の一分画であるナチュラルキラー細胞(NK 細胞)は自然免疫を担当し、細胞表面には複数の活性化・抑制性受容体が発現しており、ウイルス感染細胞や腫瘍細胞に対し、活性化受容体が攻撃対象を認識し活性化シグナルが伝達され、対象を傷害する。

#### 2．研究の目的

本研究は、ヒト NK 細胞に発現している受容体を利用し、腫瘍細胞のみを安全に攻撃できる CAR-T 細胞療法の新規開発を目的とした。

#### 3．研究の方法

NK 細胞に発現する受容体を抗原認識に用いた CAR を作成した。複数の CAR コンストラクトを作成のうえでヒト T 細胞に導入し、細胞表面での CAR の発現量やターゲット細胞に対する障害性などの CAR-T 細胞の機能評価を行い、最適の CAR 構造を決定した。また、多種類の腫瘍細胞株における細胞表面でのリガンド発現の有無を網羅的に解析した。

#### 4．研究成果

特許申請に関連することから、研究成果の公表は一定期間見合わせる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|